UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 106

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES THALASSEMIES

A PROPOS DE 8 CAS

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(Diplômé d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1970

PAR

RAYMOND PERRI

Membres du Jury

MM. R. SOREL *Président*

A. BARDIER, A. DALOUS, C. REGNIER *Assesseur*

P. ROCHICCIOLI *Suppléant*

Imp. LECHA - 1 bis, rue du May - TOULOUSE

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0047

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. **Lazorthes**
ASSESSEUR (MEDECINE). . .. **Monnier**
ASSESSEUR (PHARMACIE). .. **Breuillaud**
DOYENS HONORAIRES ..... **Gorse, Calvet, Brustier.**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique ..... MM. **Mériel.**
Clinique médicale Sud ..... **Gadrat.**
Clinique chirurgicale ..... **Ficat.**
Clinique chirurgicale et gynécologique ... . **Fabre Pierre.**
Clinique chirurgicale et du cancer ..... **Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... **Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique .... **Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..... **Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... **Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires ..... **Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses ..... **N...**
Clinique médicale infantile et puériculture ..... **Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance ..... **Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ... **Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiatrique ..... **Géraud.**
Clinique obstétricale ..... **Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique **Cadenat.**
Clinique ophtalmologique ..... **N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... **Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie ..... **Delaude.**
Clinique rhumatologique ..... **Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale ..... **Jahier.**
Anatomie ..... **Bastide.**
Anatomie appliquée ..... **Poulhès.**
Anatomie pathologique ..... **Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation..... **Lareng.**
Bactériologie et virologie ..... M^me^ **Enjalbert.**
Biophysique médicale A ..... MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B ..... **Bru.**
Chimie biologique ..... **Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie ..... **Marquès.**
Embryologie générale ..... **Broussy Jean.**
Hématologie ..... **Ruffié Jacques.**
Histologie ..... **Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... **Darnaud.**
Hygiène et médecine sociale .. **Monnier.**
Immunologie. . . . . **Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail ..... **Planques.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale ..... **Sendrail.**
Pathologie médicale ..... **Ribaut.**
Physiologie ..... **Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie ..... **Baïsset.**
Sémiologie et clinique médicale **Laporte Jacques.**
Thérapeutique ..... **Dardenne.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embriologie..... MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique ..... **Bouissou**
Biochimie médicale ..... **Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie ..... **Planel.**
Maladies infectieuses ..... **Armengaud.**
Oto-rhino-laryngologie ..... **Claux.**
Pathologie médicale ..... **Boulard.**
Physiologie ..... **Montastruc.**
Physiologie ..... **Bessou.**
Physique médicale ..... **Commanay.**
Pneumo-phtisiologie ..... **Migueres.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique ..... M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie, M^me^ **Lareng.**
Biochimie médicale ..... **Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale ..... **Gédéon.**
Chirurgie générale ..... **Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire ..... **Eschapasse.**
Electro-radiologie ..... **Pons.**
Electro-radiologie ..... **Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bollinelli.**
Ophtalmologie ..... **Déodati.**
Pédiatrie ..... **Dalous.**
Neurochirurgie ..... **Espagno Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Suc.**
Pédiatrie ..... **Régnier.**
Médecine générale ..... **Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie ..... MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bès.**
Pathologie expérimentale ..... **Gleizes.**
Médecine générale. . . . . **Arlet J.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie..... **Salvador M.**
Radiologie. . . . . **Combes P.**
Pneumo-phtisiologie. . . . . **Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale.. **Rochiccioli P.**
Chirurgie générale. . . . . **Escat J.**
Chirurgie générale. . . . . **Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive. . . . . **Utheza Guy**
Urologie. . . . . **Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique. . . . . **Soleilhavoup**
Biophysique. . . . . **Guiraud R.**
Physiologie. . . . . **Pagés Bernard**
Parasitologie. . . . . **Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang. . . . . **Bierme R.**
Anatomie et organogénèse.... **Juskiewenski S.**

AGREGES

Médecine générale ..... MM. **Calazel.**
Médecine générale ..... **Rascol.**
Médecine générale ..... **Le Tallec.**
Chirurgie générale ..... **Gaubert.**
Dermatologie et syphiligraphie. **Dupré.**
Hydrologie ..... **Denard.**
Médecine légale ..... **Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie ..... **Gayral.**
Obstétrique ..... **Espagno Guy.**
Ophtalmologie ..... **Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale ..... MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dieulafé.**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. **Laboucarie.**

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie ..... **N...**
Chimie analytique ..... MM. **Pitet.**
Toxicologie, Hygiène industrielle et Hydrologie..... **Bourbon.**
Chimie pharmaceutique ..... **Blanc.**
Microbiologie ..... **Breuillaud.**
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ..... **Caujolle.**
Pharmacie galénique et matière médicale ..... **Stanislas.**
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques ... **Roux.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. **Couturier.**
Sciences naturelles ..... M^me^ **Caujolle.**
Toxicologie ..... M. **Broussy G.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique ..... MM. **Bertrand.**
Zoologie ..... **Gayrel.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique ..... M^me^ **Lascombes.**
Microbiologie. . . . . **Michel G.**
Pharmacodynamie. . . . . **Cros J.**
Physiologie. . . . . **Dumas J.-C.**
Pharmacie galénique. . . . . **Rouffiac R.**
Chimie biologique. . . . . **Soula G.**
Toxicologie. . . . . **Malbosc R.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. **Roche.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 106

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES THALASSEMIES

A PROPOS DE 8 CAS

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(Diplômé d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1970

PAR

RAYMOND PERRI

Membres du Jury

MM. R. SOREL *Président*

A. BARDIER, A. DALOUS, C. REGNIER *Assesseur*

P. ROCHICCIOLI *Suppléant*

Imp. LECHA - 1 bis, rue du May - TOULOUSE

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MES FRÈRES ET BEAU-FRÈRE

A MES SŒURS ET BELLE-SŒURS

Humble témoignage de ma profonde reconnaissance, et avec toute mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture,

Officier de la Légion d'honneur.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez toujours accueilli dans votre service avec la plus grande bienveillance.

Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BARDIER

Professeur de Clinique Médicale de la Première Enfance,
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez été d'une grande bienveillance à notre égard. C'est un honneur de vous avoir parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse. Nous vous en remercions.

Avec toute notre gratitude pour la gentillesse que vous nous avez toujours manifestée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. RÉGNIER

Maître de Conférence. Agrégé de Pédiatrie.

Avec tous nos remerciements pour le profit que nous avons tiré de votre enseignement.

Nous le remercions beaucoup de l'honneur qu'il nous fait en siégeant parmi notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale.

Qui nous a toujours accueilli avec simplicité et bienveillance.

Qu'il croie à notre profonde reconnaissance.

Nous remercions particulièrement

MONSIEUR J. CORBERAND

Interne des Hôpitaux.

Nous demeurons très obligé envers lui pour son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Nous le prions de trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance pour ses conseils éclairés.

INTRODUCTION

La Thalassémie ou anémie méditerranéenne est une affection héréditaire du globule rouge.

Elle est très répandue dans de nombreux pays méditerranéens et en particulier en Italie.

En France, cette tare érythrocytaire, trop facilement méconnue, est cependant fréquente chez les émigrés italiens ou grecs.

L'importance de la tare thalassémique se trouve accrue dans notre pays par l'existence de très forts foyers autochtones nord-africains.

Mais la fréquence de la tare n'est pas la seule raison de l'intérêt qui s'attache à son étude.

Elle pose de très nombreux problèmes pathogéniques :

La formation, la vie et la destruction des érythrocytes sont très étroitement liés à l'étude pathogénique de la maladie.

La présence d'hémoglobine fœtale dans la maladie de Cooley conduit à l'étude de nombreuses données biochimiques modernes sur la multiplicité des hémoglobines.

La génétique trouve dans la Thalassémie un champ de recherche particulièrement fructueux. L'anthropologie elle-même peut recueillir dans la répartition géographique de la tare, des renseignements précieux.

Notre travail portera sur l'étude clinique et biologique des huit cas de Thalassémie que nous avons pu observer dans le service de Médecine Infantile du Professeur Sorel *sur une période de six ans, entre 1964 et 1970.*

Nous tenterons ensuite de faire le point des connaissances actuelles sur ce sujet.

PLAN

I. Historique.

II. Observations personnelles.

III. Les thalassémies.

1. *Etiologie.*

2. *Etude clinique et biologique.*

3. *Les problèmes de diagnostic.*

4. *Pathogénie et physiopathologie.*

5. *Traitement.*

IV. Commentaires.

V. Conclusion.

VI. Bibliographie.

I. HISTORIQUE

Le mérite d'avoir isolé la Thalassémie revient à Cooley qui, en 1925, à Détroit, décrivit une anémie familiale avec splénomégalie, anomalies osseuses et forte réaction érythroblastique chez des enfants d'origine italienne.

La même année, Rietti décrivait une anémie hémolytique qu'il rattachait à l'ictère hémolytique constitutionnel, mais avec la curieuse particularité d'une résistance globulaire osmotique augmentée.

A partir de 1936, des travaux italiens et américains ont montré que les deux maladies, bien différentes par leur évolution, avaient en commun de nombreux caractères hématologiques et qu'elles ne constituaient, en fait, que deux manifestations cliniques différentes d'une même anomalie érythrocytaire.

Enfin, vers 1940, de nombreux travaux signalèrent dans l'entourage des malades, de nombreux sujets non anémiques, mais porteurs des mêmes anomalies hématologiques que les anémiques.

Ainsi étaient isolés les trois degrés d'extériorisation de la tare : la Thalassémie majeure (maladie de Cooley), la Thalassémie mineure (maladie de Rietti-Greppi-Micheli) et la Thalassémie minime ou trait thalassémique (maladie de Silvestroni-Bianco).

II. OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation n° 1

Ali B..., 5 ans 1/2.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en février 1964.

Antécédents

L'enfant a été primitivement hospitalisé à Perpignan où le diagnostic de Drépanocytose associée à une Thalassémie avait été porté.

Hb S 42 %. Hb F 12 %.

L'enquête familiale (parents et 5 enfants) avait cependant été négative.

Il est adressé dans le Service du Professeur Sorel pour avis et conduite à tenir.

Examen

Subictère.

Importante hépato-splénomégalie.

Le reste de l'examen est normal.

Sur le plan biologique

F.N.S. : G.R. : 4 000 000/mm^3. Hb : 72 %. V.G. : 0,90

G.B. : 12 000 et 160 000 plaquettes.

Bilirubinémie totale : 24 mg/l (Indirecte : 16 mg/l.)

Sidérémie : 78 γ %.

Erythroblastose médullaire importante.

Résistance globulaire normale.

L'électrophorèse de l'hémoglobine confirme la présence d'hémoglobine S et F.

Evolution

A 4 jours d'intervalle, en cours d'hospitalisation, deux crises de déglobulisations sont survenues.

Elles se sont manifestées par l'apparition d'un

— ictère franc;

— d'une chute des G.R. à 2 000 000/mm^3;

— d'une hyperbilirubinémie à 88 mg/l.

Ces crises ont été traitées par transfusions sanguines (1 l) qui amènent une nette amélioration.

Depuis sa sortie le 8 mars 1965 l'enfant n'a pu être revu.

Conclusion

Anémie microdrépanocytaire chez un garçon de 5 ans 1/2 d'origine Nord-africaine dont les autres membres de la famille sont apparemment indemnes de toute tare Hémoglobinique (enquête non pratiquée au C.H.U. de Toulouse).

Observation n° 2

Marguerite C..., 15 ans.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en mars 1964.

Antécédents

Anémie chronique.

Retard staturo-pondéral.

Examen

Subictère avec pâleur des muqueuses.

Splénomégalie.

Le reste de l'examen est normal.

Sur les radiographies du crâne : épaississement de la corticale.

Résultats biologiques

F.N.S. : G.R. : 2 800 000/mm^3 anisocytose, poïkilocytose, quelques cellules en cibles et réticulocytose élevée.

G.B. : 8 000/mm^3.

Plaquettes : 150 000/mm^3.

Bilirubinémie 5,5 mg/l.

Fer sérique 95 γ % ml.

Erythroblastose médullaire.

Résistance globulaire diminuée.

Taux d'Hb A2 : 6 %.

On retrouve chez les parents à l'électrophorèse de l'hémoglobine une augmentation de la fraction A_2 (10 % chez le père, 7 % chez la mère).

Evolution

Malgré un traitement transfusionnel intense, l'anémie persiste et on est amené à pratiquer une splénectomie qui donne des résultats satisfaisants.

Un an plus tard un bilan hématologique montre :

G.R. : 5 600 000/mm^3. V.G. : 1;

G.B. : 12 000/mm^3;

Plaquettes : 620 000;

Sidérémie : 147 γ % ml.

Conclusion

Thalassémie mineure chez une fillette de 15 ans d'origine italienne, présentant un retard staturo-pondéral, et nettement améliorée par la splénectomie (recul de 1 an).

OBSERVATION N° 3

Sandra C..., 29 mois.

Hospitalisation dans le Service du Professeur SOREL en mars 1965.

Antécédents

Quelques mois auparavant,

— convulsions hyperthermiques ayant nécessité une hospitalisation,

— au cours de ce séjour : découverte d'une anémie hypochrome hyposidérémique (56 γ % ml).

Un traitement martial en cures discontinues est donné.

Histoire de la maladie

L'enfant est réhospitalisée en 1965 pour

— subictère avec vomissements et douleurs abdominales.

L'examen est normal, en particulier pas d'hépatosplénomégalie.

Les examens de laboratoires montrent :

— une anémie hypochrome avec microcytose, anisocytose, poïkilocytose avec déformation en raquettes, en virgule, en cibles des hématies;

— fer sérique : 140 γ % ml;

— une augmentation de l'Hb A_2 supérieure à 5 %.

L'électrophorèse de l'hémoglobine chez la mère d'origine italienne et le frère de la malade montre également une fraction A_2 augmentée (6 %).

Les radiographies du squelette sont normales.

En 1967 une pneumopathie virale motive une hospitalisation. L'évolution en est rapidement favorable.

Au bilan hématologique

— G.R. : 5 600 000/mm³. V.G. : 0,60,

— Fer sérique : 102 γ % ml.

Cette enfant n'a pas été revue dans le Service depuis cette date.

Conclusion

Thalassémie mineure chez une fillette de 29 mois, d'origine italienne, d'évolution favorable.

Observation n° 4

Yvette P..., 13 ans.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en mai 1965.

Histoire de la maladie

Persistance malgré une thérapeutique antibiotique d'un syndrome infectieux avec vomissements et crises douloureuses abdominales.

A l'entrée

Température 38,1°C.

Douleurs paroxystiques de l'hypochondre droit.

Il n'y a ni ictère, ni hépatosplénomégalie.

Les urines sont foncées mais les selles normales.

Les premiers examens biologiques montrent :

— une polyglobulie à 5 900 000/mm³ avec microcytose. Hb : 78 %. V.G. : 0,66;

— une leucocytose à 11 300/mm³;
les plaquettes sont normales;

— le culot urinaire est perturbé avec une protéinurie à 0,75 g/l.

Les examens complémentaires permettent d'éliminer une colique hépatique ou une lithiase rénale. Du reste les phénomènes douloureux disparaissent sous antibiotiques et antispasmodiques.

Cependant la découverte d'une microcytose et l'origine sicilienne du père font envisager la possibilité d'une anomalie de l'hémoglobine et un bilan biologique est pratiqué dans ce sens.

Sidérémie : 88 γ % ml.
Bilirubinémie totale : 22 mg/l (Indirecte 7 mg/l.)
Résistance globulaire diminuée.
Médullogramme : importante érythroblastose.

Accroissement de l'Hb A_2 (taux supérieur à 5 %.
Les radiographies du squelette sont normales.

L'étude électrophorétique de l'hémoglobine chez les parents et la sœur de la malade retrouve :

— une augmentation de la fraction A_2 (6 %) chez la mère et la sœur,

— une augmentation de la fraction F chez le père.

L'enfant quitte le Service le 14 juin 1965, la Sidérémie est alors à 131 γ % ml et le taux des G.R. à 4 300 000/mm³.

Elle n'a pas été revue depuis.

Conclusion

Thalassémie mineure chez une fillette de 13 ans, d'origine sicilienne, dont les deux parents sont porteurs d'une anomalie hémoglobinique, mais dont la transmission semble d'origine maternelle.

Observation n° 5

Gilbert N..., 11 ans.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en septembre 1965.

Histoire de la maladie

Hospitalisation pour crises convulsives avec déviation de la tête et des yeux à gauche sans hyperthermie.

L'examen est strictement normal tant sur le plan neurologique qu'au niveau des différents appareils.

Sur le plan biologique

Glycémie, calcémie sont normales. Aucune anomalie du L.C.R. mais on note à

F.N.S. : une polyglobulie à 5 950 000/mm^3.

G.B. . 6 000/mm^3. V.G. : 0,66.

L'existence d'une polyglobulie avec importante hypochromie fait suspecter une Thalassémie mineure et l'électrophorèse de l'hémoglobine (Fraction A_2 : 8 %) confirme cette hypothèse.

Cependant ce même examen chez les parents et les quatre frères ne décèle aucune anomalie.

Aucune notion complémentaire n'a pu être obtenue, l'enfant ne s'étant pas représenté dans le Service.

Conclusion

Thalassémie mineure à forme polyglobulique chez un enfant de 11 ans, dont l'éthnie n'a pas été précisée, mais dont les parents et les autres membres de la fratrie sont apparemment indemnes de toute anomalie.

Observation n° 6

Jean-Louis B..., 13 ans.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en 1966.

Antécédents

Enfant prématuré (2 kgs) admis dans le Service des prématurés (C.H.U. La Grave).

Découverte à l'âge de 3 semaines d'une anémie qui se corrige au prix de multiples transfusions de globules déplasmatisés.

Histoire de la maladie

L'hospitalisation est motivée par la survenue d'une douleur thoracique gauche qui se révèlera être une splénalgie.

Peu de jours après son hospitalisation, apparition d'un ictère.

Examen

Déficit staturo-pondéral important.

Signes discrets d'anémie.

Splénomégalie.

L'enquête biologique montre :

— à la F.N.S. : G.R. : 3 700.000. Hb : 66 %. V.G. : 0,95 avec nette anisocytose et réticulocytose élevée;

— une légère hyperbilirubinémie;

— une élimination du stercobilinogène fécal et de l'urobilinogène très augmentée;

— une érythroblastose médullaire importante;

— un fer sérique à 87 γ %.

Malgré une sidérémie basse, l'origine hémolytique de l'anémie paraît bien probable.

Elle est confirmée par les résultats suivants :

— résistance globulaire abaissée;

— diminution de la durée de vie des hématies (11,8 jours) au chrome 51;

— taux d'Hb A_2 supérieur à 5 %.

Par ailleurs les radiographies du squelette montrent :

— un épaississement des os de la voute du crâne avec épaississement du diploé,

— une ostéoporose des épiphyses des os longs avec trabéculation scalariforme.

La méconnaissance des antécédents héréditaires (enfant de l'assistance publique) n'a pas permis une enquête familiale.

L'enfant a été revu à deux reprises dans le Service (septembre 1967 et août 1968) pour bilan :

— la F.N.S. était normale, en l'absence de toute transfusion;

— la bilirubinémie légèrement augmentée;

— la sidérémie à 92 γ %.

Conclusion

Thalassémie mineure chez un garçon de 13 ans de découverte fortuite.

Enquête familiale impossible.

Observation n° 7

Jean-Marc M..., 2 ans.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en octobre 1968.

Histoire de la maladie

Subictère avec pâleur intense, asthémie et amaigrissement. Le tableau s'aggrave et nécessite son hospitalisation.

A l'examen

Il existe une hépatosplénomégalie.

Bilan biologique

F.N.S. : anémie hypochrome avec réticulocytose élevée.
Hyperleucocytose (15 000).
Nombre de plaquettes normal.

Médullogramme : importante érythroblastose.

Hyperbilirubinémie, fer sérique augmenté (150 γ %).

Diminution de la durée de vie des hématies (2 jours) au Cr 51.

Augmentation de la résistance globulaire.

Augmentation très importante de l'Hb F (53 %).

Une enquête familiale permet de retrouver la tare chez le père, la mère et deux des frères et sœurs du malade.

Evolution

La répétition des transfusions (4,5 l) n'ayant amené qu'un résultat transitoire et de plus en plus décevant, on est conduit à pratiquer une splénectomie en janvier 1969. Depuis cette date le taux des globules rouges se maintient à 3 500 000/mm^3 mais une hyperplaquettose (500 000) est apparue.

Par ailleurs, la sidérémie évidemment élevée (211 γ % ml) pose le problème d'un traitement à plus ou moins brève échéance par la Desferrioxamine B.

A noter d'autre part, deux épisodes de pneumopathie aiguë, enrayés par l'antibiothérapie, qui ont été l'occasion d'une déglobulisation discrète.

Conclusion

Maladie de Cooley chez un garçon de 2 ans, d'origine italienne où la tare est retrouvée chez les parents et certains membres de la fratrie mais avec une traduction clinique très variable.

Bon résultat actuel de la splénectomie.

Observation n° 8

Jean-Claude M..., 9 ans.

Hospitalisation dans le Service du Professeur Sorel en octobre 1968.

Antécédents

Personnels : retard staturo-pondéral.

Familiaux : origine italienne.

Tare thalassémique retrouvée :

Sous sa forme majeure chez le frère (2 ans),
Sous une forme purement biologique chez le père, la mère et deux frères et sœurs.

Histoire de la maladie

Apparition en septembre 1968 d'un subictère.

Devant sa persistance et le contexte familial, l'enfant est hospitalisé.

A l'examen

Ictère associé à une pâleur des muqueuses.

Retard staturo-pondéral net.

Et importante splénomégalie.

Le reste de l'examen est normal.

Le bilan radiologique montre :

— au niveau de la voute du crâne, un aspect de déminéralisation diffuse,

— au niveau des épiphyses tibiales et humérales des cloisons de refend et un élargissement de la médulaire.

Sur le plan biologique

F.N.S. : anémie hypochrome avec anisocytose, présence d'hématies nuclées et réticulocytose élevée.
Pas d'anomalie leucocytaire et plaquettaire.

Autres examens de laboratoire

Erythroblastose médullaire importante.

Sidérémie fortement élevée (263 γ % ml).

Augmentation de la résistance globulaire.

Augmentation considérable du taux d'Hb F (65 %).

Evolution

Devant l'inefficacité de transfusions répétées et importantes (4 l) une splénectomie est pratiquée en février 1969.

Dans les 3 mois qui ont suivi l'ablation de la rate, deux crises de déglobulisation se sont manifestées et de nouvelles transfusions (2 l) ont été nécessaires.

Conclusion

Anémie de Cooley chez un garçon de 9 ans, d'origine italienne.

Effet médiocre de la splénectomie.

	OBSERVATIONS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe.	M	F	F	F	M	M	M	M
Ethnie.	N. Africaine	Italienne	Italienne	Sicilienne	?	?	Italienne	Italienne
Age.	5 ½	15	2 ½	13	11	13	2	9
Circonstances de découverte.	Anémie	Anémie	Fortuite	Fortuite	Fortuite	Fortuite	Anémie	Anémie
Anémie.	+	+	+			+	+	+
Polyglobulie.				+	+			
Résistance globulaire. . .	Normale	→	?	?	→	→	→	→
Fer sérique 8 %.	78	95	140	88	?	87	150	253
Electrophorèse de l'hémoglobuline. . .	S : 42 % F : 12 %	A_2 : 6 %	$A_2 > 5$ %	$A_2 > 5$ %	A_2 : 8 %	$A_2 > 5$ %	F : 53 %	F : 65 %
Signes radiologiques. . . .	—	—	—	—	—	+	—	+
Splénectomie.		+					+	+
Evolution.	?	Bonne	Bonne	?	?	Bonne	Favorable	Médiocre

III. LES THALASSÉMIES

1. ETIOLOGIE

Ce chapitre comporte :

— d'une part, l'étude de la répartition géographique de la tare;

— d'autre part, celle de sa transmission.

Répartition géographique.

Cooley fut frappé dès ses premières descriptions par le caractère racial bien affirmé de la maladie. Les sujets atteints appartenaient tous à des familles d'émigrés venus d'Italie du Sud, de Grèce, des îles de la Méditerranée et de la Syrie.

Cette localisation, précise au bassin méditerranéen, avait fait donner à la maladie le nom d'anémie méditerranéenne.

En fait, la zone d'extension de la tare déborde très largement le bassin méditerranéen, mais elle conserve cependant une localisation géographique très nette.

Le bassin méditerranéen demeure cependant la zone d'élection.

La Thalassémie est très fréquente en Italie, notamment dans le sud du pays, en Sicile, en Sardaigne et dans la province de Ferrare. Elle est plus rare dans le reste du pays.

Elle est également très répandue en Grèce, mais il n'y a pas d'enquête précise permettant de décrire des foyers bien localisés.

On retrouve dans d'autres îles méditerranéennes des foyers importants de la tare.

On a décrit de nombreux cas de la maladie à Chypre et en Crête. Elle a été également signalée en Corse et dans l'île de Malte. La Thalassémie existe également en Syrie, en Turquie, en Egypte, en Afrique du Nord.

Des enquêtes systématiques seraient nécessaires dans ces pays pour en apprécier la fréquence.

Elle est rare en Espagne et au Portugal et fait complètement défaut chez les autochtones du midi méditerranéen de la France.

On a, en dehors du bassin méditerranéen, relevé quelques observations sporadiques.

On rapporte quelques cas en Suisse, en Allemagne et en Angleterre.

En Afrique, la tare n'affecte que les populations de race blanche des bords de la Méditerranée.

En Amérique, les sujets atteints de Thalassémie appartiennent dans leur immense majorité à des groupes ethniques issus du bassin méditerranéen.

En Asie, la tare a été retrouvée en Iran et en Inde. Mais elle a été également retrouvée parmi les populations de race Jaune.

Des auteurs américains ont publié un certain nombre d'observations sur des chinois émigrés.

Mais c'est en Thaïlande qu'a été publiée la plus importante statistique asiatique.

L'existence de la tare paraît également indiscutable dans l'archipel des Philippines.

Enfin, en Océanie, les quelques observations de Thalassémie publiées en Australie se rapportent toutes à des sujets de descendance méditerranéenne.

Si l'on examine la répartition de la tare, on constate que les cas actuellement connus se situent sur une bande qui, partie du bassin méditerranéen, se continue à travers le plateau iranien et l'Inde jusqu'au Siam et probablement à la Chine méridionale en envoyant un prolongement vers les Philippines. En dehors de cette large zone comprenant une grande partie du sud de l'Europe, l'Afrique du nord et la partie méridionale de l'Asie, la Thalassémie est inconnue. Deux questions se sont posées pour rendre compte de cette localisation géographique particulière de la tare.

Existe-t-il des facteurs externes communs aux différents pays présentant la tare ou bien la tare thalassémique présente-t-elle une électivité raciale ?

Le rôle du paludisme invoqué par de nombreux auteurs paraît peu probable en raison de l'absence de la tare dans de multiples régions où le paludisme est très répandu.

On a voulu également établir un lien entre la tare thalassémique et la sous-alimentation.

Le seul fait que la tare présente une répartition géographique qui est loin d'englober l'ensemble des populations à alimentation défectueuse, suffit à ruiner une telle hypothèse.

En fait, la notion de tare à électivité raciale semble être l'opinion généralement admise.

Bien entendu, la propagation de cette tare par brassage de population par métissage d'éléments raciaux tarés avec des éléments voisins, demeure évidemment un mode de diffusion parfaitement possible, mais elle ne constitue pas le facteur essentiel.

On a remarqué que la zone d'extension de la tare correspond assez exactement à la zone d'élection d'un des trois groupes raciaux que représente la race blanche : le groupe des dolichocéphales bruns.

L'existence des foyers asiatiques ne constitue pas un argument contre cette hypothèse, car les asiatiques touchés par la tare sont précisément des métis de mongols et de dolichocéphales bruns.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE

Rappel biochimique.

L'hémoglobine normale est un pigment respiratoire véhiculé par les hématies.

Elle est constituée de deux éléments :
— l'Hème (protoporphyrine + fer) ;

— la globine formée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux.

L'association de deux types de chaînes est spécifique d'une hémoglobine. Ainsi, l'hémoglobine adulte est constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β, sa formule est : $\alpha_2\ \beta_2$.

On a pu reconnaître jusqu'à présent cinq chaînes polypeptidiques différentes :

ε : qui n'existe que durant la vie embryonnaire et semble disparaître quand l'embryon a atteint une taille de 10 cm;

γ : qui, avec les chaînes α, va former l'hémoglobine F; on la rencontre en grande abondance chez le fœtus;

α : c'est la chaîne majeure de la synthèse hémoglobinique, elle entre dans la constitution de toutes les hémoglobines normales, elle est composée de 141 acides aminés;

β : elle forme, avec les deux chaînes α, l'hémoglobine adulte normale, elle est formée de 146 amino-acides;

δ : comporte le même nombre d'acides aminés que la chaîne β, mais dix de ces amino-acides sont différents d'une chaîne à l'autre.

L'association de ces chaînes polypeptidiques permet de reconnaître quatre types d'hémoglobine normale :

$\alpha_2\ \varepsilon_2$: hémoglobine embryonnaire que l'on retrouve au cours des trois premiers mois de la vie intra-utérine, elle correspond au type Gower 2.

Au tout début de la vie embryonnaire existerait un tétramère ε_4 formé de quatre chaînes ε appelé Gower 1;

α_2 γ_2 : hémoglobine fœtale ou Hb F. Vers l'âge de 1 an, il persiste encore 5 à 10 % d'Hb F. Au-delà, elle a presque totalement disparu et chez l'adulte il n'y a pas plus de 0,5 % d'Hb F;

α_2 β_2 : c'est la formule de l'hémoglobine adulte normale ou Hb A, c'est l'hémoglobine la plus représentée;

α_2 δ_2 ou Hb A2 : présente en quantité très faible dans l'hématie de l'adulte normal : 1,5 à 3 % de l'hémoglobine totale.

Il y a donc, des premiers jours de la vie aux mois qui suivent la naissance, des étapes successives correspondant à la disparition d'une hémoglobine au profit d'une nouvelle hémoglobine, la chaîne α ayant une plus grande affinité pour la chaîne β que pour la chaîne γ ou δ.

Génétique de la biosynthèse de l'hémoglobine.

La biosynthèse de l'hémoglobine est soumise à un jeu complexe de gènes, la synthèse qualitative et quantitative des protéines est soumise à deux types de gènes :

les gènes de structure,

les gènes de contrôle ou gènes régulateurs.

— Les gènes de structure assurent chacun la synthèse d'une chaîne polypeptidique correspondante. Ainsi chaque chaîne est commandée par un locus autonome. Les gènes α et β sont situés sur des chromosomes différents. Les gènes γ et δ figurent sur le même chromosome que β.

— Les gènes régulateurs peuvent modifier le débit de synthèse d'une chaîne polypeptidique.

a) Le premier gène régulateur serait situé sur le même chromosome que celui qui porte les loci β, γ et δ.

Son rôle serait de freiner progressivement la synthèse des chaînes γ à partir de la naissance, au profit des chaînes β et accessoirement δ, ce qui assurerait le remplacement de l'Hb F par l'Hb A et l'Hb A2.

Ce gène régulateur pourrait subir plusieurs mutations, dont certaines seraient responsables des β Thalassémies. Les β Thalassémies répondent à la description des Thalassémies majeures et mineures.

Les chaînes α sont normales, les chaînes β sont déficitaires. Le gène pathologique stimule les chaînes γ et δ.

— Dans tous les cas, à l'état homozygote, la stimulation intéresse essentiellement γ et faiblement δ, ce qui entraîne une forte proportion d'Hb F de 15 à 90 % selon les cas et une quantité nulle ou faible d'Hb A2 : 3 à 5 %.

A l'état hétérozygote (la plupart des cas du bassin méditerranéen), l'anomalie est marquée uniquement par un accroissement d'Hb A2 de 10 à 20 %, correspondant à une stimulation prépondérante des chaînes δ. Ce sont les β Thalassémies A2. En fait, certaines explorations de l'hémoglobinosynthèse par le radio Fer 59, tendraient à prouver que l'augmentation de l'Hb F n'est qu'un phénomène de suppléance, ce qui laisserait supposer que le gène régulateur n'aurait qu'une action inhibitrice sur le débit des chaînes β.

(Cf. Orsini (A.), Bernard (P.-J.), Exploration par le radio chrome 51 et le radio fer 59 dans l'anémie de Cooley; les références n^{os} 8 et 17 de leur bibliographie.)

b) Il existerait un deuxième gène régulateur conditionnant le débit des chaînes α. Sa mutation retentirait donc sur la synthèse des 3 Hb A, A2 et F.

Elle est responsable des α Thalassémies.

En l'absence des chaînes α, les chaînes β et γ, normalement synthétisées, se polymérisent pour produire des tétramères :

β_4 représentant l'Hb H,

γ_4 l'Hb Bart.

Normalement, l'hémoglobine d'un individu adulte est constituée de proportions constantes, génétiquement déterminées de plusieurs types d'hémoglobine.

Ainsi, par exemple :

l'Hb A représente 98 % de l'Hb totale,

l'Hb A2 » 1,7 % »

l'Hb F » 0,3 % »

En fait, il existe des variations physiologiques du taux des Hb A2 et F :

Hb A2 : 2,54 % ± 0,35 % ;

Hb F : 0,1 % à 1 %.

Les anomalies que peuvent présenter les hémoglobines seront donc de deux types :

— *Anomalies de structure des chaînes.*

C'est une mutation entraînant un changement dans la séquence des bases codantes de la chaîne d'A.D.N. : Hb C, E, S ...

Ce sont les hémoglobinopathies.

— *Anomalies portant sur les gènes régulateurs.*

Ce sont les Thalassémies, qui ne sont pas des hémoglobinopathies, les gènes de structure étant tout à fait normaux. C'est la régulation de la synthèse de l'hémoglobine qui est perturbée, déterminant une anomalie portant sur la répartition des différentes variétés d'hémoglobine.

On peut distinguer plusieurs types de Thalassémies :

β Thalassémies par diminution du débit de synthèse du gène β;

α Thalassémies par diminution du débit de synthèse du gène α;

δ Thalassémies par diminution du débit de synthèse du gène δ ;

γ Thalassémies par diminution du débit de synthèse du gène γ.

En fait, la réalité est plus complexe, le gène régulateur en cause peut subir plusieurs mutations polyalléliques. Cette notion permet de comprendre l'hétérogénéité des Thalassémies.

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de Thalassémie, il faut citer une hémoglobine à chaîne mixte : Hémoglobine Lepore, de formule $\alpha_2 \beta \delta$, qui serait le résultat d'un crossing-over de β et δ et dont l'expression clinique, dans sa forme homozygote, est celle d'une Thalassémie majeure.

— Certains individus sont porteurs, à la fois, de ces deux types d'anomalie, et l'association la plus fréquente est celle d'une Hb S et d'une Thalassémie, il s'agit de l'anémie microdrépanocytaire, où la présence de l'Hb F atténue la gravité de la drépanocytose.

2. ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

β THALASSÉMIE

Maladie héréditaire liée à une tare autosomique de caractère dominant, elle se présente sous trois formes cliniquement très différentes.

THALASSÉMIE MAJEURE OU MALADIE DE COOLEY

Il s'agit de la forme la plus sévère.

Elle se présente comme une anémie hémolytique accompagnée d'une volumineuse hépato-splénomégalie, de lésions osseuses très marquées, évoluant en général vers la mort dans la première ou la deuxième enfance.

Elle correspond à l'état homozygote et ne se voit que chez des enfants dont le père et la mère sont tous deux porteurs de la tare.

Le début se situe dans les premiers mois de la vie. Mais l'aspect typique de la maladie ne se voit qu'au bout de quelques mois ou de quelques années d'évolution.

La symptomatologie est riche et comprend un ensemble de signes cliniques, radiologiques, hématologiques et biochimiques, auxquels s'ajoutent les résultats de l'enquête étiologique.

SIGNES CLINIQUES

Anomalies morphologiques :

Les anomalies faciales constituent un signe particulièrement précoce et évocateur.

Ils réalisent le faciès asiatique par :

— un nez court, retroussé, écrasé à sa base, élargi au niveau des ailes;

— des yeux écartés et bridés;

La pâleur intense des téguments, souvent remplacée par une pigmentation jaunâtre, contribue avec le subictère conjonctival à donner le classique « faciès mongoloïde ».
— des pommettes saillantes;
— des sourcils et la lèvre supérieure arqués.

Habituellement on note également une augmentation du volume du crâne due à l'épaississement de la paroi crânienne, donnant des déformations semblables à celles du rachitisme : front olympien, crâne natiforme.
Hépato-splénomégalie :

La splénomégalie est constante, parfois modérée au début, devient par la suite énorme et crée une tuméfaction abdominale importante.

Elle est souvent accompagnée d'une hépatomégalie lisse.
Troubles de l'état général :

L'asthénie, l'état de dénutrition, le retard staturo-pondéral sont frappants.

Si les malades atteignent l'âge pubertaire, le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires ne se fait pas.

Fréquemment le cœur est hypertrophié et donne précocement des signes de défaillance.

L'insuffisance cardiaque, l'anémie, la dénutrition sont responsables d'œdèmes périphériques et d'épanchement séreux.

La fièvre, irrégulière, prolongée, complète l'atteinte de l'état général; elle est élevée chez le nourrisson.

SIGNES RADIOLOGIQUES

La radiologie objective des déformations du squelette dues au remaniement mésenchymateux et à l'hyperplasie érythroblastique de la moelle rouge envahissante et destructrice du tissu osseux.

Ces altérations s'observent sur l'ensemble du squelette, mais prédominent au niveau du crâne.

On note l'élargissement de l'espace diploïque, particulièrement dans la région frontale.

L'ostéoporose de la voûte répondant au développement des coulées hématopoiétiques en bandes cylindriques dirigées perpendiculairement à la table interne et venant éroder la table externe.

L'aspect est :

— soit microlacunaire, alvéolaire, aspect « mangé aux mites » ;

— soit situé en trabécules radiés à partir de la table interne, image dite en « poils de brosse ».

L'épaississement hyperostosique des os de la face, principalement des os zygomatiques, conditionne le faciès mongoloïde.

L'ostéoporose est diffuse au niveau de tout le squelette, elle est particulièrement visible au niveau des membres, les corticales sont amincies.

Le canal médullaire des os longs est élargi.

S'ajoutant à l'ostéoporose, l'épaississement et le remaniement trabéculaire donnent des images pseudo-kystiques ou filamenteuses.

Les fractures sont exceptionnelles.

Les lésions osseuses, si elles sont constantes, ne sont pas toujours évidentes et généralisées.

Aux stades précoces, elles restent discrètes et limitées à une ostéoporose de la voûte avec effacement de la table externe et à un épaississement de l'os frontal.

Du reste, des images comparables peuvent se rencontrer au cours d'autres syndromes hémolytiques : sphérocytose héréditaire, hémoglobinopathies, enzymopathies.

SIGNES HÉMATOLOGIQUES

Les anomalies hématologiques atteignent essentiellement la série rouge.

Anémie :

L'anémie est constante, située entre deux et trois millions de globules rouges par mm^3 de sang.

C'est une anémie hypochrome : hémoglobine pondérale couramment effondrée à moins de 5 g/100 ml.

Valeur globulaire inférieure à 0,70.

Anomalies morphologiques des hématies :

Les hématies thalassémiques présentent de nombreuses et importantes anomalies morphologiques.

A côté de l'anisocytose parfaitement nette sur la courbe de Price-Jones avec des extrêmes de 3 à 12 μ, on met facilement en évidence la poïkilocytose « absurde » : les hématies revêtent les formes les plus diverses (raquettes, virgule, demi-lune, bâtonnet, ...).

La faible teneur en hémoglobine des hématies, et leur minceur anormale, sont visibles au simple examen direct.

Cette leptocytose constitue un caractère important de l'hématie thalassémique.

Les mensurations érythrocytaires révèlent une microcytose nette, le volume globulaire moyen est toujours diminué d'une manière indiscutable.

Des hématies ponctuées sont aussi rencontrées, elles sont dues pour une part à la précipitation de chaînes α en excès.

Dernière anomalie morphologique : la présence des « hématies en cible » réalisées par la disposition irrégulière du pigment sanguin qui se dépose sous forme d'un point central foncé et d'un liseré périphérique également foncé; ces deux formations étant séparées par un halo clair.

Cependant, ce type de cellule n'est pas pathognomonique de la Thalassémie et peut se voir en particulier dans l'anémie drépanocytaire et la dyshémoglobinose C, et de manière plus générale dans les anémies hypochromes.

La microscopie électronique permet de constater que la ferritrine, visible normalement dans les érythroblastes, persiste dans les réticulocytes et érythroblastes acidophiles au lieu de se transformer en hémoglobine. De même, la coloration de Perls permet de retrouver au niveau de la moelle un pourcentage accru de sidéroblastes.

Erythroblastémie :

La présence d'hématies nucléées est constante dans la Thalassémie majeure, mais elle est variable dans son intensité.

Les taux moyens oscillent entre 2 et 10 % du nombre des leucocytes, mais des taux très élevés de 100 à 200 % peuvent se voir.

Propriétés biologiques des hématies :

L'augmentation de la résistance globulaire dans des solutions salées hypotoniques est une propriété caractéristique de l'hématie thalassémique.

L'hémolyse initiale apparaît couramment dans des solutions titrant 3 ‰ et l'hémolyse totale ne se produit parfois que dans des solutions titrant 1 ‰. Le fait n'est pas paradoxal, car il n'est pas le témoin d'une augmentation de résistance des hématies, mais il indique seulement que ces cellules sont capables d'absorber une plus grande quantité d'eau avant d'éclater et ceci en raison de leur minceur et de leur faible contenu en hémoglobine. Cependant certains auteurs : Baty, Blackfan, Diamond, ont rapporté des observations où le début de la lyse se situait à 5,4 g ‰.

La deuxième propriété biologique des hématies thalassémiques est la diminution considérable de leur durée de vie. Elle peut être inférieure à vingt jours.

L'étude de la durée de vie par le chrome radio-actif l'objective et permet parfois de faire la preuve d'une séquestration splénique.

Caractère du myélogramme :

La moelle est très riche en cellules. Cette hyperplasie porte essentiellement sur les érythroblastes et surtout sur les érythroblastes basophiles.

Cette hyperplasie érythroblastique s'explique par l'effort de compensation de la moelle vis-à-vis d'une hémolyse très active. Les capacités de différenciation sont tout à fait normales.

Parfois se trouve associée une mégaloblastose, due à un déficit relatif en acide folique.

Enfin, un matériel P.A.S. positif a été retrouvé dans les érythroblastes, témoignant de la présence probable de glycogène dans ces cellules. Le degré de positivité de cette réaction serait grossièrement en relation avec la sévérité de la maladie.

Signes d'hémolyse :

— On constate presque toujours une augmentation de la bilirubine indirecte.

— L'augmentation du stercobilinogène fécal, de mesure peu commode, permet cependant le calcul de l'index hémolytique.

— La sidérémie, constamment augmentée, facilement supérieure à 250 γ/100 ml, contraste avec l'hypochromie A l'hyperhémolyse s'ajoute un trouble de l'utilisation du fer dans la synthèse de l'hémoglobine.

Par ailleurs, très souvent, on retrouve une hyperleucocytose avec myélémie (15-20 000), pouvant au premier abord faire évoquer un diagnostic d'hémopathie maligne d'autant que, parfois, ces chiffres sont très élevés (50 à 100 000) et que l'on retrouve même des myéloblastes dans le sang circulant. Elle correspond à une stimulation myéloïde.

— Il n'y a pas d'anomalie du nombre des plaquettes

ÉTUDE DE L'HÉMOGLOBINE

Le plus important et le plus étudié des signes biochimiques est l'existence d'une augmentation de l'Hb F.

Le pourcentage de la fraction fœtale, très différente d'un malade à l'autre, peut varier de 20 à 90 %, le reste du pigment étant constitué par de l'hémoglobine adulte normale.

L'Hb F a une mobilité électrophorétique différente de l'hémoglobine normale. Ainsi, l'électrophorèse sur papier avec le tampon alcalin habituellement utilisé, ou l'électrophorèse en gel d'amidon, permettent de la déceler aisément.

De plus, l'hémoglobine thalassémique possède la propriété caractéristique de résister à la dénaturation par les alcalins (Test de Singer ou R.D.A.).

La mise en évidence d'un pourcentage élevé d'hémoglobine alcalino-résistante ne se voit que dans la maladie de Cooley, et à des taux généralement plus faibles dans l'anémie drépanocytaire.

L'importance du taux d'Hb F ne décide pas forcément de la variété de Thalassémie, de plus il n'est pas certain qu'il soit en rapport avec la gravité de l'affection.

En pratique, sa présence constitue un élément en faveur du diagnostic de Thalassémie, mais n'est pas pour autant spécifique de cette affection.

— En faible proportion (moins de 10 %), elle se détecte passagèrement dans certaines variétés d'anémies graves (maladie de Fanconi par exemple).

— En proportion moyenne (25 à 30 %), elle est symptomatique des hémoglobines anormales, et tout spécialement de l'anémie à cellules falciformes à l'état homozygote.

— En forte proportion, son élévation permanente peut appartenir à une affection qui n'a aucune traduction clinique. Elle touche des individus qui seraient porteurs d'un « High Gene F » (haut Gène F), gène surpuissant qui inhiberait partiellement ou totalement les chaînes β et δ.

Cette anomalie est parfaitement compatible avec une vie normale puisque l'Hb F peut assurer le transport de l'oxygène. (Ce n'est pas le cas des α Thalassémies de type γ_4 et β_4. Cette fonction semble dépendre de la présence de la chaîne α.)

Au contraire des Thalassémies, l'Hb F est répartie de manière homogène dans tous les globules rouges.

L'existence de tels cas pose le problème du mécanisme physio-pathologique de l'ensemble des anomalies hématologiques des Thalassémies. Il semble qu'il ne s'agit pas simplement de la répression d'un gène de synthèse globinique. Il pourrait y avoir, en plus, une anomalie au niveau de la synthèse de l'hème et de l'association hème-globine (Cf. Vavra J.D. et coll.).

ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

L'examen de l'entourage familial permet tout d'abord de retrouver la tare à la fois chez le père et la mère. Elle précise donc le caractère homozygote de la tare. On pourra également retrouver dans la fratrie, des enfants atteints de maladie de Cooley, d'autres porteurs sains hétérozygotes et certains tout à fait normaux.

L'étude raciale précise du malade et de ses ascendants constitue aussi un temps important.

Dans notre pays, la tare se rencontre essentiellement chez les Italiens (Italie du Sud, Sardaigne et province de Ferrare), les Grecs et les Nord-Africains.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic de la Thalassémie majeure est très grave.

L'évolution se fait toujours vers la mort dans des délais variables :

Les formes à début précoce y aboutissent en quelques mois.

Les formes à début tardif évoluent plus lentement; dans ces cas, un traitement correct permet des survies encore plus prolongées.

La persistance de l'anémie, aggravée par l'épuisement des centres hématopoiétiques (crises érythroblastopéniques), provoque la déchéance progressive des différents viscères, en particulier le cœur et le cerveau (mais la conception d'un syndrome neuro-hémolytique thalassémique paraît contestable).

De plus, deux types de complications viennent hâter cette évolution :

— les surinfections, particulièrement redoutables, tou-

chant essentiellement l'appareil broncho-pulmonaire, aggravent en général transitoirement l'hémolyse;

— l'hémochromatose, où la surcharge ferrique relève de trois mécanismes :

- libération du fer hémoglobinique par l'hémolyse permanente;
- l'augmentation de l'absorption intestinale du fer liée à l'état chronique d'anémie hypochrome;
- les transfusions répétées, qui constituent indiscutablement la source la plus importante.

THALASSÉMIE MINEURE

OU MALADIE DE RIETTI-GREPPI-MICHELI

Il s'agit de la forme hétérozygote de la tare. L'atteinte d'un seul parent est une condition suffisante pour que la Thalassémie mineure se manifeste chez certains enfants. Mais elle peut également se voir chez des enfants dont le père et la mère sont tous deux porteurs de la tare. Dans ce cas, 25 % des enfants sont porteurs homozygotes, 50 % sont porteurs hétérozygotes et 25 % sont indemnes.

Cliniquement, l'affection se présente comme une maladie de Cooley : la symptomatologie est la même, mais atténuée, incomplète, diversifiée et compatible avec une longue survie.

— Les anomalies crânio-faciales existent, mais sont moins accusées.

— La peau est parfois le siège d'une pigmentation de type addisonien.

— La rate est légèrement ou fortement hypertrophiée, accompagnée d'hépatomégalie et parfois de crises douloureuses abdominales mal expliquées. Quelquefois à l'hépato-splénomégalie s'ajoute un ictère intermittent.

— L'atteinte générale est habituelle : simple fatigabilité à l'effort ou asthénie profonde physique et psychique, troubles du développement staturo-pondéral quand la maladie débute dans l'enfance.

— Les signes radiologiques sont inconstants et discrets : ostéoporose de la voûte, épaississement du zygoma, transparence exagérée des extrémités.

— Au point de vue hématologique, on constate une anémie assez légère, très hypochrome et microcytaire. Elle est moyenne, stable.

Sur la lame, on retrouve quelques anomalies morphologiques : cellules cibles, hématies ponctuées basophiles, mais la forte anisocytose et poïkilocytose propres à la Thalassémie majeure ainsi que l'érythroblastose sanguine ne sont pas observées.

La réticulocytose est normale ou discrètement accrue, elle devient importante lors d'une poussée hémolytique.

La forte érythroblastose médullaire, l'augmentation de la résistance globulaire et de la bilirubinémie indirecte sont des signes pratiquement constants.

L'hypersidérémie peut être absente.

L'augmentation de l'Hb A2 est le meilleur élément de diagnostic de ces formes mineures (elle peut atteindre 20 %). Elle peut être accompagnée d'une augmentation de l'Hb F dans certaines Thalassémies intermédiaires hétérogènes et, à l'opposé, manquer complètement dans la β Thalassémie F du noir, où seule l'Hb F est représentée.

L'évolution est compatible avec une longue survie d'autant meilleure que la maladie s'est révélée plus tardivement.

Mis à part les troubles de développement somatique, mental (légère arriération) et sexuel, le pronostic est fondé :

— sur l'intensité et la progression de l'anémie difficile à réparer;

— sur l'apparition rare d'hémorragies;

— sur la greffe de surinfections, en particulier de tuberculose;

— sur l'insuffisance secondaire de certains organes conditionnée par l'accumulation de fer tissulaire.

La maladie elle-même et les transfusions répétées par nécessité, conduisent au tableau d'hémosidérose viscérale : gros foie dur, pigmentation cutanée intense, hypotension, signes d'insuffisance cardiaque et surrénalienne, parfois même un diabète.

Il faut souligner que la Thalassémie mineure ne se transforme jamais en forme majeure : la structure génique des deux formes étant différente, aucun passage ne peut se faire de l'une à l'autre.

TRAIT THALASSÉMIQUE

OU THALASSÉMIE MINIME DE SILVESTRONI-BIANCO

Comme la Thalassémie mineure, elle correspond à l'état hétérozygote, mais elle ne se traduit par aucun signe clinique. C'est, en quelque sorte, l'état de porteur sain ou plutôt de porteur inapparent.

Ce sont les sujets de beaucoup les plus nombreux. Ils vivent d'une manière tout à fait normale et ne présentent aucun trouble.

Les signes se réduisent chez eux à des anomalies hématologiques.

L'anémie fait cependant défaut, une polyglobulie peut même s'observer de façon assez fréquente.

Par contre, on retrouve de façon plus ou moins constante les différents stigmates du globule rouge thalassémique : l'hypochromie, les anomalies de formes, souvent la microcytose, parfois l'érythroblastose.

Seule cependant une électrophorèse sur papier ou à travers gel d'amidon peut déceler une discrète altération quantitative de l'hémoglobine. Cette anomalie est représentée

par une augmentation de la fraction A2 qui, habituellement, n'est présente qu'à un très faible pourcentage.

La Thalassémie minime est indemne de toute manifestation clinique, mais il est possible d'observer chez l'adulte l'apparition d'un état d'anémie.

Cet état correspond à la transformation en Thalassémie mineure, qui se réalise pour des raisons qui restent inconnues.

LES α THALASSÉMIES

Elles dépendraient d'une mutation du gène régulateur conditionnant le débit des chaînes α :

— la forme homozygote est léthale (découverte chez des fœtus morts *in-utero* à la 32e semaine de gestation ou des enfants décédés d'anasarque fœto-placentaire) ;

— la forme hétérozygote est bien supportée.

Elle ne diffère pas de la β Thalassémie mineure, ni par les signes cliniques, ni par l'évolution, mais l'électrophorèse de l'hémoglobine ne parvient pas à mettre en évidence la moindre anomalie.

En effet, l'affection déprimant les chaînes α retentit sur les trois variétés d'hémoglobine et aucune n'est relativement moins synthétisée que les autres, cependant la quantité totale d'hémoglobine est diminuée, responsable de l'hypochromie des hématies.

3. LES PROBLÈMES DE DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC POSITIF :

Les renseignements tirés de l'examen clinique, la radiographie du squelette, l'enquête généalogique, le laboratoire, constituent pour le diagnostic de Thalassémie une série d'arguments de valeur inégale.

— L'enquête génétique a une grande valeur, mais est souvent difficile à réaliser sur des membres d'une famille souvent dispersée.

— La clinique et la radiologie n'ont pratiquement de valeur que dans le cas de Thalassémie majeure.

— Les examens biologiques ont un plus grand poids. L'hémogramme, le dosage d'hémoglobine, l'hématocrite, le myélogramme et le fer sérique permettent de conclure à une anémie hypochrome microcytaire hypersidérémique ou normo-sidérémique accompagnée d'érythroblastose médullaire dont la Thalassémie est la principale variété.

La simple lecture de la lame de sang colorée est extrêmement suggestive, révélant les anomalies morphologiques des hématies.

On complète l'enquête biologique par l'étude de la résistance osmotique et le dosage de la bilirubine indirecte.

Enfin l'électrophorèse de l'hémoglobine sur papier et gel d'amidon et la recherche d'un pourcentage important d'hémoglobine alcalino-résistante, constituent des éléments de certitude.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

La discussion clinique soulevée à propos d'une dystrophie crânio-faciale ou staturo-pondérale (rachitisme, hérédo-syphilis, mongolisme, myxœdème, infantilisme ...) ainsi

que la discussion des grosses rates en général, ne seront pas envisagées ici.

Nous nous limiterons au diagnostic des anémies avec anomalies érythrocytaires, hypochromes et hémolytiques principalement.

— L'anémie hypochrome de prématuration dans sa forme grave comporte quelquefois une grosse rate et une érythroblastose sanguine discrète. Mais ici la sidérémie est basse et le traitement martial guérit l'anémie.

— Certaines anémies myélo-érythroblastiques des hémopathies malignes ou des carcinoses métastasiques diffuses simulent le syndrome thalassémique par la splénomégalie, la forte dystrophie globulaire, l'érythroblastose sanguine et médullaire et les signes d'hémolyse : hyperbilirubinémie, réticulocytose sanguine. Mais il s'agit d'une affection acquise, aiguë, et l'on retrouve un cancer originel ou une hémopathie maligne.

— Les hémolyses acquises, parasitaires, infectieuses, immunologiques, prêtent rarement à discussion. Cependant, une infection intercurrente, une parasitose comme le paludisme, un accident transfusionnel en déclenchant une poussée d'hémolyse peuvent faire découvrir une Thalassémie méconnue jusqu'alors.

— La véritable discussion se fait avec les hémolyses héréditaires génodystrophiques qui, comme la Thalassémie, comportent toute une gamme de formes suivant le contrôle génétique et l'expression du gène :

des formes à symptômes complets,
des formes atténuées,
une tare inapparente ou trait sanguin.

— Les dyshémoglobinoses : drépanocytose (Hb S), dyshémoglobinoses C, D et E, présentent des ressemblances cliniques et hématologiques nombreuses avec la Thalassémie.

Le diagnostic peut se faire grâce aux caractères de ces différentes hémoglobines, dont il est aisé d'établir la différenciation avec l'hémoglobine fœtale.

De plus, la drépanocytose s'identifie par la propriété que possèdent les hématies de prendre un aspect caractéristique en faucille dans un milieu privé d'oxygène.

— La maladie hémolytique de Minkowski-Chauffard ne peut être confondue avec la maladie de Cooley. Elle en diffère par l'absence de multiples anomalies morphologiques propres à la Thalassémie, par le signe caractéristique de la diminution de la résistance globulaire osmotique, par la microsphérocytose, enfin par l'absence de toute anomalie de l'hémoglobine.

— Dans les Thalassémies à forme polyglobulique, le diagnostic se pose avec la maladie de Vaquez et les polyglobulies secondaires; plus que l'hypochromie, la microcytose et l'aspect de la lame, c'est l'électrophorèse de l'hémoglobine qui permet d'affirmer le diagnostic.

4. PATHOGÉNIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les Thalassémies posent de nombreux problèmes pathogéniques. Leur étude permet de mieux comprendre les signes de cette affection et ce qui en fait sa particularité.

La dystrophie érythrocytaire.

Nous avons vu dans les chapitres précédents quelle était la nature de l'anomalie hémoglobinique : c'est essentiellement un trouble de l'hémoglobino-synthèse par anomalie de débit de chaînes globiniques normales, le tout aboutissant à une répartition anormale d'hémoglobines par ailleurs normales.

Mais la réalité est encore plus complexe : on sait qu'une hémoglobino-synthèse normale nécessite un apport harmonieux des différents éléments de cette synthèse (protoporphyrine, globine et fer) ; or, dans les Thalassémies, l'apport globinique est perturbé, on peut ainsi concevoir que l'incorporation du fer dans le noyau protoporphyrique ne s'effectuera pas correctement et que par ailleurs l'accouplement hème-globine sera défaillant (mais cette dernière anomalie pourrait être génétiquement déterminée, ce qui expliquerait la différence d'expression clinique entre une maladie de Cooley et la persistance d'hémoglobine fœtale).

Le résultat global de tous ces troubles est une hémoglobine intracorpusculaire quantitativement insuffisante : déjà l'étude de la lignée érythroblastique intramédullaire permet de le suspecter : les cytoblastes des stades de fin de lignée (érythroblastes polychromatophiles et acidophiles) sont plus pâles, plus irréguliers que normalement. Puis ils donnent naissance à des hématies, elles aussi anormales, où l'élément majeur est l'hypochromie. Mais les autres éléments de régulation de l'érythropoièse sont normaux et

la production érythrocytaire reste standardisée (en ce qui concerne la taille des G.R.). Chaque hématie se trouve donc porteuse d'une quantité inférieure à la normale d'hémoglobine dans un contenant sensiblement normal, ainsi s'expliquerait la répartition de l'hémoglobine dans l'hématie qui prendrait l'aspect caractéristique de « Target-Cell »; en fait, nous avons déjà précisé qu'un tel aspect se rencontre dans pratiquement toutes les anémies hypochromes et que, si on veut attribuer de la valeur à ce signe, il faut l'exprimer en pourcentage par rapport aux hématies normales.

Nous avons également vu précédemment que les excédents de chaînes synthétisées allaient se polymériser, précipiter et devenir visibles sous forme de granulations intra-érythrocytaires à l'examen direct, par la coloration de May-Grumwald-Giemsa et, de ce fait, différentes de celles des réticulocytes.

Ainsi, l'hypochromie et les granulations intra-érythrocytaires sont les témoins directs d'une dysérythropoièse par trouble de l'hémoglobino-synthèse. Les autres éléments du tableau n'en sont que la conséquence :

— du point de vue morphologique : l'anisocytose, les hématies cibles;

— du point de vue fonctionnel : l'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et surtout le raccourcissement de la durée de vie des hématies.

Ceci introduit un chapitre moderne de l'exploration des Thalassémies : les explorations par les isotopes (radio-chrome et radio-fer).

Leur intérêt est triple :

— elles mettent en évidence la diminution de la durée de vie des G.R. et surtout permettent de la chiffrer;

— elles vérifient la nature de la dysérythropoièse;

— elles sont utiles pour certaines indications thérapeutiques.

a) Nous reviendrons au chapitre « traitement » sur l'intérêt des épreuves isotopiques dans les indications thérapeutiques.

b) En ce qui concerne la dysérythropoièse, c'est évidemment l'épreuve au Fer 59 qui apporte les éléments intéressants :

— l'augmentation du renouvellement plasmatique du Fer et l'incorporation globulaire très basse associée à une vitesse d'incorporation ralentie sont le témoin d'une « érythropoièse inefficace » (qui se manifeste en cytologie par l'hypochromie des hématies). Ces faits sont très nets dans les cas de maladie de Cooley, mais on les retrouve aussi à un degré moindre chez les sujets porteurs du trait thalassémique.

Cette épreuve apporte encore d'autres renseignements de grande valeur pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie, en particulier :

- Une réduction de l'hémoglobino-synthèse qui vient évidemment aggraver l'anémie par hémolyse.

- Une augmentation importante du fer de stockage, mais surtout des « réserves labiles », dont nous verrons l'intérêt du point de vue thérapeutique.

- Enfin, une augmentation de l'absorption digestive du fer, retrouvée par la majorité des auteurs, fait paradoxal, dont l'intérêt thérapeutique n'est pas négligeable.

c) En ce qui concerne l'hémolyse :

L'épreuve au radio-chrome 51 permet la mesure exacte de l'hémolyse corpusculaire (en auto-transfusion) et extra-corpusculaire (en allo-transfusion), elle permet aussi de déceler une éventuelle séquestration splénique.

Quant au Fer 59, il révèle que l'hémolyse se situe à deux niveaux : intramédullaire (inflexion de la courbe d'incorporation globulaire vers le 14^{e} jour, durée de vie plus courte par le Fer 59 que par le Cr 51) et surtout périphérique.

Ces dernières notions d'isotopie permettent d'expliquer l'anémie des Thalassémies par :

la diminution quantitative de l'hémoglobino-synthèse,

et surtout l'hémolyse;

ainsi comprend-on :

- la gravité de l'anémie dans la maladie de Cooley (double mécanisme) ;

- l'existence d'une anémie dans certains traits thalassémiques où l'on ne peut mettre en évidence un raccourcissement de la durée de vie (dans ces cas, le trouble quantitatif serait le seul en cause).

Conséquences de l'hémolyse :

— On vient de voir qu'elle joue un rôle prépondérant dans la génèse de l'anémie dont la chronicité est responsable des manifestations viscérales observées à la longue dans les cas les plus sévères.

Elle libère en permanence du fer hémoglobinique qui vient s'ajouter au fer non utilisé par la « dysérythropoièse », à celui de l'hyperabsorption digestive et, enfin, à celui des transfusions répétées. On conçoit ainsi que la surcharge ferrique de l'organisme puisse se manifester très tôt.

— Surtout elle stimule en permanence une érythropoièse de compensation, rendant la moelle hyperplasique, dont la persistance peut entraîner un remodelage important des os. En fait, il s'agit plutôt d'une myélopoièse, qui explique les leucocytoses souvent très élevées de la maladie de Cooley.

En règle générale, la perte globulaire est supérieure à l'activité régénératrice et le malade est en permanence anémique.

Progressivement, la moelle osseuse se charge en hémosidérine, une fibrose médullaire peut apparaître, diminuant l' « espace érythropoiétique », expliquant l'état d' « épuisement médullaire » venant hâter la fin des maladies de Cooley.

Cependant, dans certains cas de Thalassémie minime, l'hémolyse est peu importante et la réaction érythroblastique intense, à l'origine des formes polyglobuliques de la maladie, dont J. Bousser a souligné la fréquence.

L'augmentation de volume de la rate semble pouvoir relever de deux mécanismes :

— L'hyperplasie du système réticulo-histiocytaire, qui manifeste une activité accrue vis-à-vis d'une hémolyse périphérique augmentée en permanence.

Ultérieurement, cette hyperplasie est augmentée en raison de l'accumulation de fer dans l'organe.

— L'apparition de foyers de néo-érythropoièse, rappel de l'hématopoièse splénique que l'on retrouve normalement chez le fœtus.

Sur le plan fonctionnel, les études isotopiques permettent de juger d'une éventuelle séquestration à ce niveau, mais elle peut être minime ou même faire complètement défaut.

La grande variabilité d'expression clinique de la tare peut être expliquée de manière simple à la lumière des notions de génétique.

Elle est ainsi conditionnée par deux facteurs :

— le caractère homo ou hétérozygote,

— la nature de la mutation qui affecte le gène régulateur.

Ainsi peut-on comprendre qu'une maladie de Cooley puisse être plus ou moins grave et que les états hétérozygotes puissent se manifester soit comme une Thalassémie mineure, soit comme une Thalassémie minime.

5. TRAITEMENT

L'ignorance du mécanisme de viciation de l'érythropoièse interdit toute thérapeutique pathogénique efficace de la maladie de Cooley et ne permet que des traitements palliatifs.

Le traitement est seulement symptomatique et vise à corriger l'anémie.

Les vitamines B4, B6, B12, les extraits de foie, les corticoïdes, les sels de cobalt sont inopérants, le fer inutile et même nuisible.

● Seules les *transfusions sanguines* ont une action remarquable, mais purement transitoire.

En ramenant à une valeur subnormale le taux des hématies et de l'hémoglobine, elles permettent à ces sujets une existence acceptable et retardent parfois de façon très appréciable la déchéance terminale qui demeure leur sort inévitable.

Le nombre et le volume des transfusions sont très variables. Il faut les répéter tant que l'équilibre globulaire et hémoglobinique n'est pas atteint.

Le contrôle régulier de l'hémogramme indique bien entendu le moment où il est nécessaire de refaire une série de transfusions : ce moment se situe habituellement au bout de quatre à six semaines.

L'expérience a prouvé la nocivité d'une thérapeutique transfusionnelle à la demande, en cas seulement de forte déglobulisation. Ce qui amène la répétition de transfusions trop importantes, et cette attitude n'est pas sans présenter quelques inconvénients.

Deux dangers sont en particulier à redouter :

— Le premier est la possibilité de réactions transfusionnelles susceptibles d'apparaître de façon imprévisible, malgré la vérification minutieuse de toutes les incompatibilités actuellement connues. Mais ces accidents ont été presque complètement supprimés par la substitution au sang total de suspensions d'hématies déplasmatisées.

— Le deuxième est l'apparition à la longue d'une hémosidérose ou plutôt à son aggravation puisque la surcharge ferrique est le fait même de la Thalassémie : par l'hyperhémolyse d'une part, et l'absorption intestinale du fer très accrue d'autre part.

Cette hypersidérose a une apparition anatomique précoce, mais l'extériorisation clinique se déclare plus tardivement. Pour lutter contre cette complication on s'est naturellement attaché à trouver un traitement susceptible d'éliminer le fer et de permettre ainsi une survie plus longue des malades.

● La *Desferrioxamine B*, spécialisée sous le nom de Desféral, de découverte récente, répond, par ses propriétés très électives de captation du fer (le complexe formé pouvant facilement s'éliminer par voie rénale), assez bien à cet objectif.

La thérapeutique chélatrice ne sera commencée que lorsque la surcharge en fer atteint un degré suffisant de développement. Il est facile d'apprécier ce moment en pratiquant régulièrement un test au Desféral, ou en étudiant les « réserves labiles » par le radio-Fer 59.

On réalisera de préférence un traitement discontinu par des séries régulièrement répétées d'injections intramusculaires de chélateur à une posologie quotidienne qui varie selon l'âge entre un et deux grammes.

Une série de vingt à trente injections suffit généralement pour éliminer la quantité de fer apportée par les dernières transfusions. Mais la Desferrioxamine B ne permet pas de prévenir l'apparition de l'hypersidérose, ni de la faire disparaître une fois qu'elle est constituée. Son rôle est en

quelque sorte de la stabiliser à un certain niveau et d'empêcher son développement illimité.

● Contre l'hémolyse, peut se discuter l'indication d'une *splénectomie*. L'acte chirurgical se décide après l'épreuve de captation splénique au radio-chrome 51 : lorsque la séquestration du radio-chrome se fait avec électivité dans la région splénique, on préconise l'ablation de la rate.

Les résultats immédiats en sont fort appréciables, en particulier l'état général manifeste une nette amélioration. D'autre part, il est possible de maintenir les sujets dans un état satisfaisant avec des transfusions moins abondantes et plus espacées qu'avant l'intervention. Mais les résultats ne sont pas durables et en définitive le cours de la maladie ne se trouve pas modifié.

Les indications thérapeutiques sont identiques dans la Thalassémie mineure. Quant à la Thalassémie minime, elle ne pose aucun problème puisqu'elle est une forme latente non anémique.

PROPHYLAXIE SOCIALE :

Il est possible de pratiquer une thérapeutique prophylactique dans les Thalassémies. Cette prophylaxie est basée sur la notion de l'homozygotisme de la maladie de Cooley qui implique l'héritage du gène à la fois du père et de la mère. Dans les régions d'Italie où la tare est très répandue, il a été créé des dispensaires de dépistage destinés, en particulier, à procéder à un examen prénuptial, en vue de rechercher la forme minime chez les futurs époux.

La constatation des stigmates thalassémiques chez l'un et l'autre des futurs conjoints permet de prévoir l'apparition dans leur descendance de la maladie de Cooley, et le mariage est alors à déconseiller.

L'intérêt social d'une telle prophylaxie se comprend aisément quand on sait que dans certaines régions, la mortalité due à l'anémie méditerranéenne est supérieure à la mortalité par tuberculose.

Dans l'état actuel des choses, cette thérapeutique prophylactique est la méthode la plus efficace qu'on puisse utiliser dans la tare méditerranéenne.

IV. COMMENTAIRES

L'analyse des 8 cas de Thalassémie que nous avons pu observer dans le service de Médecine Infantile du C.H.U. de Toulouse, entre 1964 et 1970, permet de faire un certain nombre de remarques, en ce qui concerne :

— la fréquence de cette affection,
— les manifestations cliniques,
— et le tableau biologique.

● Cette affection est rarement observée en milieu hospitalier.

Notre étude a porté sur six ans, 8 cas seulement ont été retrouvés. A priori, cette faible proportion est surprenante, quand on considère l'importance des populations d'origine nord-africaine et italienne de notre région, et notre série est bien inférieure à celles qu'ont pu relever Orsini et collaborateurs dans la région marseillaise.

Mais deux éléments viennent nuancer cette impression :

— Le secteur d'hospitalisation infantile sur lequel a porté notre étude ne comprend que des enfants de 18 mois à 15 ans.

— De plus, les enquêtes familiales pratiquées systématiquement (à l'exclusion du cas n° 6, où elle était impossible: enfant de l'Assistance Publique) ont permis de retrouver de manière indiscutable 9 autres cas de Thalassémie minime chez les parents et autres membres de la fratrie, ce qui porte à 17 le nombre de cas dépistés à l'occasion de cette étude.

Cette enquête génétique n'a pas retrouvé d'anomalie hémoglobinique chez aucun des parents des observations 1 et 5 : une telle constatation présente un intérêt médico-légal dans la mesure où elle peut être utile dans un problème d'exclusion de paternité.

Enfin, deux notions supplémentaires peuvent expliquer la fréquence apparemment basse de ces affections dans nos régions :

— Les Thalassémies mineures et minimes sont les plus fréquentes et le plus souvent ne justifient pas l'hospitalisation.

— Les unions entre sujets d'origine italienne ont moins de chance de survenir, ce qui diminue les risques d'homozygotie dans leur descendance; il se produit ainsi une véritable « dilution de la tare ».

● Les tableaux cliniques présentés par nos 8 malades sont tout à fait superposables à ceux de la littérature.

— Seules les observations 7 et 8 sont des maladies de Cooley. Le faciès du plus jeune frère est caractéristique : d'allure mongoloïde. Il présente en outre des poussées fébriles accompagnées de signes de localisation broncho-pulmonaire, qui correspondent à une déglobulisation discrète.

Quant au frère aîné, bien que son taux d'Hb F soit supérieur, il présente un tableau clinique plus discret, de révélation plus tardive, mais d'évolution plus sévère.

— Les observations 4 et 5 sont des formes polyglobuliques, ce qui confirme la fréquence notable de cette expression (2 cas sur 6 Thalassémies hétérozygotes).

— L'étude des cas 3 et 5 permet de relever deux épisodes convulsifs, posant le problème du rapport éventuel entre Thalassémie et manifestations nerveuses.

En fait, de telles observations ne peuvent absolument pas entrer dans le cadre d'un syndrome neuro-hémolytique :

Le malade n° 3 a présenté un épisode de convulsions hyperthermiques tout à fait banal à cet âge et sans lendemain.

Quant au malade n° 5, il présente une polyglobulie, et il semble en fait qu'il s'agisse de la première manifestation d'une comitialité essentielle.

Trois malades ont été hospitalisés à l'occasion de douleurs abdominales (Obs. 3, 4 et 6).

L'une, par sa localisation, a été considérée comme une splénalgie (n° 6). Les deux autres sont restées d'origine indéterminée, mais d'évolution favorable sous thérapeutique

anti-spasmodique. La physio-pathologie de ces manifestations reste donc mystérieuse, mais elles peuvent être considérées comme circonstance de découverte d'une thalassémie hétérozygote.

● Les signes hématologiques sont tout à fait conformes en ce qui concerne les modifications érythrocytaires et l'anomalie hémoglobinique :

— augmentation importante de l'Hb F dans les deux cas de maladie de Cooley (7 et 8) ;

— augmentation modérée de l'Hb A2 dans les cinq cas de Thalassémies hétérozygotes (2, 3, 4, 5, 6) ;

— enfin, pourcentage notable d'Hb F dans le cas d'anémie microdrépanocytaire.

Par contre, la sidérémie n'a pas été retrouvée nettement augmentée dans tous les cas :

— dans les observations 7, 8 et 3, l'hypersidérémie est incontestable, il s'agit de deux Thalassémies majeures et d'une forme hétérozygote chez une enfant de 29 mois qui avait reçu dans les mois précédents une thérapeutique martiale pour anémie hypochrome, hyposidérémique.

Les malades n°s 2, 4 et 6 ont une sidérémie normale pour l'âge et ce fait est banal dans le tableau des formes hétérozygotes.

Le fer sérique de l'observation n° 1 (78 γ %) peut être considéré comme normal à l'âge de 5 ans et demi, mais l'existence d'une double tare hémoglobinique rend ce fait d'interprétation délicate. Il est regrettable qu'aucun contrôle n'ait pu être effectué.

La résistance globulaire n'est augmentée que dans les deux maladies de Cooley, mais chez les autres malades où elle a pu être évaluée (2, 4, 6), elle est diminuée. Il s'agit là d'une constatation inhabituelle, mais qui a déjà été décrite par Baty, Blackfan et Diamond.

Quant à la résistance globulaire normale de l'observation n° 1, elle peut être interprétée comme la résultante de deux tares à effet antagoniste.

V. CONCLUSION

L'étude des Thalassémies que nous avons faite à l'occasion de 8 cas personnels, nous a permis de souligner un certain nombre de notions :

— L'affection est rare dans notre région, du moins en milieu hospitalier.

— Il faut savoir y penser devant un enfant présentant une hypochromie, surtout s'il est d'origine italienne ou nord-africaine.

— Si le tableau hématologique de la maladie de Cooley est toujours caractéristique, il existe des formes hétérozygotes où le nombre des hématies, la sidérémie et la résistance globulaire peuvent ne pas répondre aux critères classiques des Thalassémies, voire même être trompeurs.

— C'est dire l'importance de l'électrophorèse de l'hémoglobine, seul moyen d'affirmer le diagnostic.

— Enfin, il semble que le pronostic très sombre de la forme majeure puisse être amélioré de façon notable sous l'effet d'une « stratégie thérapeutique » bien conduite, où dominent :

- Les transfusions de sang, de préférence de globules déplasmatisés, de manière systématique.
- Un traitement chélateur du fer par la Desferrioxamine B au moment opportun, déterminé soit par le test au Desféral, soit par l'étude des « réserves labiles » au Fer 59.
- La splénectomie, seulement lorsque les explorations biologiques font la preuve d'une séquestration importante.

Vu : *Le Président*,
R. SOREL.

Vu : *Le Doyen*,
G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 28 mai 1970.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Claude CHALIN.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Astaldi (G.), Tolentino (P.) et Sacchetti (C.). — La Thalassemia Tipogr. del libro, edit., Pavia, 1951.

2. Baty (J.M.), Blackfan (K.D.), and Diamond (L.K.). — Blood study in infants and in children : Erythroblastic anemia. *Am. J. Dis. Child.*, 1932, 43 : 667.

3. Bernard (J.), Lorthalary (P.), Seligmann (M.). — Anémies hémolytiques E.M.C. *Pédiatrie*, 4081, A 30.

4. Bernheim (M.), Monnet (P.), Mouriquand (Cl.), Lanternier (Mlle J.). — Les divers aspects de la Thalassémie *Pediat*, 1954, 5 : 9.

5. Bourdoncle (B.A.), and Doan (C.A.). — Cooley's anemia : indications for splenectomy. *Ann. N.Y. Academy Sc.*, 1964, 119 : 709.

6. Bousser (J.) et Laplanchec. — Les criteres actuels du diagnostic des Thalassémies mineures et minimes. *Le Sang*, 1954, 25 : 453.

7. Cabannes (R.J.). — Distribuzione, frequenza ed importanza delle emopatie ereditarie in Algeria. Giornata di studio su « il problema sociale della microcitemia e del morbo di Cooley ». Roma, 1961, 1 : 116.

8. Chandra (N.K.) et Chaudhuri (K.C.). — Cooley's anoemia Ind. *J. Ped.*, 1950, 18 : 89.

9. Chaptal (J.), Jean (R.), Pages (A.), Bonnet (H.), Lloret (R.) et Roustan (J.). — Hemochromatose secondaire de la maladie de Cooley, Etude Clinique, biologique et anatomique, 1964, XIX : 677.

10. De Grouchy (J.), Schapira (G.), Dreyfus (J.C.). Electrophorèse des hémoglobines sur gel d'amidon. *Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol.*, 1958, 4 : 377.

11. De Toni (G.), Sansone (G.), Tolentino (P.). — Clinique de la Thalassémie majeure. Rapport au XVe Congrès des Pédiatres de langue Française, Marseille, 1955, 131.

12. De Traverse (P.M.), Coquelet (L.M.). — Détection des anomalies de l'hémoglobine en pratique courante. Institut de Biologie Clinique de l'Université de Paris C.D.U., 1969.

13. Fink (H.). — Transfusion hémochromatosis in Cooley's anemia. *Ann. N.Y. Acad. Sc.,* 1964, 119, 2, 680-685.

14. Fornara (P.). — La Thalassémie, maladie sociale en Italie. *Ann. Nestlé,* 1953. 14.

15. Fornara (P.). — Paludisme et Thalassémie. Rapp. XIII[e] Cong. Péd. Lang. Fr. Alger, 1951, 196.

16. Frezal (J.), Reyj et Lamy (M.). — Le contrôle génétique de l'hémoglobino-synthèse. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1962, 77 : 847.

17. Gardner. — Cooley's crythoroblastic anoemia in two chinese boys. *J. Ped,* 1947, 31 : 347.

18. Giraud (P.), Orsini (A.), Raybaud (Cl.), Giraud (F.). — La splénectomie dans la maladie de Cooley. *Arch. Franç. Péd.,* 1963, 20, 1229-1233.

19. Giraud (P.), Orsini (A.), Raybaud (Cl.), Boyer (G.). — Le traitement de la maladie de Cooley par les transfusions systématiquement répétées d'hématies déplasmatisées. *Sem. Hôp. Paris,* 1964, 40, 2, 62-68.

20. Giraud (P.), Orsini (A.), Raypaud (Cl.). — Intérêt de l'épreuve de captation splénique du radiochrome dans les anémies hémolytiques de l'enfant. *Pédiatrie,* 1965, XX : 3.

21. Ingram (V.M.), Stretton (O.W.). — Human hemoglobin A_2. Chemistry, genetics and évolution. *Nature,* 1961, 190 : 1079.

22. Ingram (V.M.). — Hemoglobin and its abnormalities. Charles C. Thomas Pub., *Springfield,* 1961, III.

23. Janbon (M.) et Bertrand (L.). — Maladie de Cooley : Thalassémie majeure chez deux frères. *Arch. Fr. Péd.,* 1952, 9 : 4.

24. Junnarkar (R.V.). — Haptoglobin in sickle cell anemia and Thalassemia, Indian. *J. méd. Sci.,* 1964, 18 : 311.

25. Kunkel (H.G.), Cepellini (R.), Muller-Eberhard, Wolf (J.). — Observations on the minor basic hemoglobin component in the blood of normal individuals and patients with Thalassemia. *Jour. Clin. Invest.,* 1957, II : 1915.

26. Labied, Rosa (J.), Dreyfus (J.C.), Schapira (G.). — Etude de l'hémoglobine A_2 du sujet normal et au cours des différentes formes de Thalassémie par électrophorèse à travers gel d'amidon. *Rev. Franc. Etude Clin. et Biol.,* 1958, III : 481.

27. Lo Jacono (F.), Arcara (G.) et Bellisa (A.). — Effetti della splenectomia sull'acrescimento staturale et ponderale e sull'eta scheletrica nei thalassemici. *La Clinica Pediat.*, 1963, 45, 459-482.

28. Mallarme (J.). — Les dystrophies érythrocytaires des anémies hemolytiques constitutionnelles. *Sang*, 1950, 2 : 89.

29. Mallarme (J.). — La Thalassémie. *Rev. du Prat.*, 1965, XI : 3059.

30. Modll (C.B.), Latter (A.), Steadman (J.H.). — Haemoglobin synthésis in β Thalassémia. But. *J. Haemat*, 1969, 17 : 485.

31. Neimann (N.), Manciaux (M.) et Vert (P.). — Hemoglobines anormales et hemoglobinopathies. *Méd. Inf.*, 1965, 72 : 85.

32. Nicola (P.), Vaccino (P.) et Madon (E.). — Il metabolismo del ferro nella Thalassemia maior valutato per mezzo del radioferro. *Minerva Pediat.*, 1962, 14, 35-36, 903-914.

33. Orsini (A.), Perrimond (H.). — Diagnostic de la Thalassémie. *Vie Méd.*, 1968, 49 : 257.

34. Orsini (A.), Raybaud (Cl.), Pierrond (H.), Perrimond (H.), Vollenweider (J.C.). — La Croissance dans la maladie de Cooley. 1966, XXIV : 179.

35. Orsini (A.), Orsini (J.), Roubin (M.), Dollo-Guillon. — L'hemoglobine A_2, sa valeur dans le diagnostic de la Thalassémie. *La Méd. Inf.*, 1964, 2 : 149.

36. Orsini (A.), Soulayrol (R.), Tramini (F.) et Tasso, Perrimond (A.M.). — Les manifestations nerveuses au cours de la Thalassémie. *Pédiat.*, 1963, XXII : 771.

37. Orsini (A.), Perrimond (H.), Boyer (G.). — Le traitement de la maladie de Cooley. Ses possibilités actuelles. *Arch. Franç. Péd.*, 1966, 23, 563-572.

38. Orsini (A.), Raybaud (Cl.), Bernard (P.J.), Passeron (Ph.). — Emploi de la Desferrioxamine B dans le traitement des hypersidéroses post-transfusionnelles. *Méd. Infant.* 1967, 74, 75-82.

39. Orsini (A.), Badetti (L.). — Nosologie, Etiologie et Pathogénie des Thalassémies. Travail de la clinique Médicale Infantile de l'Université d'Aix, Marseille.

40. Piguet (H.). — Hemoglobine E.M.C. *Sang*, 1968, 13 000 L 10.

41. Portier (A.), Cabannes (R.) et Massonnat (J.). — Remarques sur les critères du diagnostic de la Thalassemia Minor. Rapp. 5e Cong. Intern. de Transf. *Sang.*, 1954.

42. Portier (A.), Cabannes (R.), Massonat (J.) et Zevaco (P.). — Les syndromes hématologiques méditerranéens (Thalassemia) *Algérie Médicale*, 1954, 58 : 177.

43. Rietti (F.). — Vecchio et moto in terma di anemie emolitiche con resistenza globulare aumentata Gioren, di clinica medica, 1951, 32 : 1.

44. Ricco (G.), Gallo (E.), Mazza (U.). — The starch gel quantitative electrophoresis of Haemoglobin as screening in the Thalassemia syndromes. *Acta. Haemat*, 1969, 42 : 99.

45. Schapira (G.), Dreyfus (J.C.), Kruh (J.). — Physiopathologie de l'hémoglobine et du globule rouge étudiée à l'aide du Fe. radio-actif. *Sang*, 1953, 2 : 142.

46. Schorr (J.) and Radel (E.). — Transfusion therapy and its complications in patients with Cooley's anemia. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1964, 119, 2, 703-708.

47. Silvestroni (E.) et Bianco (I.). - Cités par Giraud (P.), Orsini (A.) et Mangipan (J.). — La thalasso-drépanocytose. Sem. Hôp. Paris, *Annales de Pédiatrie*, 1959, 35 : 271.

48. Silvestroni (E.), Bianco (I.), Alferi (N.). — Sulle origini della microcitemia in Italia e nelle altre regioni della terra. Medicina, 1952, 1 : 187.

49. Singer (K,), Chernoff (A.I.) and Singer (L.). — Studies on abnormal hemoglobins I. Their demonstration in sickle all anemia and other hematologie disorders by means of alkali denaturation. Blood, 1951, 6 : 413.

50. Smith (R.S.). — Chelating agents in the diagnosis and treatment of iron overload in Thalassemia. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1964, 119, 2, 776-782.

51. Vavra (J.D.), Mayer (V.K.), Moore (C.V.). — In vito heme, sunsthesis by human blood, abnormal heme synthesis in Thalassemia major. *J. Lab. Clink. Med.*, 1964, 63 : 736.

52. Vigi (V.), Volpato (S.), Gaburro (F.). — The correlation between red cell survival and excess of L. Globin synthesis in β Thalassemia. *Brit. J. Haemat*, 1969, 16 : 25.

53. Vollenweider (J.C.). — Contribution à l'étude de la croissance chez les enfants atteints d'anémie de Cooley traités. *Thèse,* Marseille, 1966.

54. Wintrobe (M.M.). — Clinical Hematology. Lea et Febiger, édit. Philadelphia, 1967, 700.

55. Wintrobe (M.M.). — Clinical hematology 6 th ed., 1967, 167.

56. Witzleben (Cl.) et Wyatt. — The effect of long survival in the pathologic of Thalassemic major. *J. Path. et Bact,* 1961, 82 : 1.